



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## Posibles aspectos terapéuticos de los cannabinoides en el dolor neuropático: Revisión de alcance.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2023

**Autor:** Rym Feryal Amara Hadj Messaoud

**Modalidad:** Revisión bibliográfica sistemática

**Tutor/es:** José Antonio Picó Monllor

# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>9</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>26</b>



## RESUMEN:

**Antecedentes:** El dolor neuropático es un proceso que se manifiesta tras una lesión o enfermedad del sistema nervioso. Afecta a una parte de la población y presenta un desafío en su tratamiento debido a la alteración en la transmisión de señales sensoriales, lo que limita la eficacia de analgésicos convencionales. Estos ven disminuida su efectividad con el tiempo. Por lo tanto, se estudian nuevas alternativas terapéuticas como los cannabinoides bien, de extracción natural, fitocannabinoides como los cannabinoides sintéticos.

**Objetivo:** Comprobar la posible existencia de una relación positiva entre el uso de los cannabinoides y el dolor neuropático, así como valorar su eficacia.

**Metodología y resultados:** Se realizó una revisión de alcance, consultando las bases de datos MEDLINE (vía Pubmed), Embase, Scopus, Cochrane Library y Web Of Science. La búsqueda, identificación y selección de artículos científicos, obtuvo un resultado de 12 artículos.

**Conclusión:** Los resultados obtenidos indican que el tetrahidrocannabinol (THC) inhalado fue el más efectivo que el resto de cannabinoides (Dronabinol®, Nabilona®, Sativex®, Cannabidiol (CBD) y Cannabidivarina (CBDV)) para aliviar el dolor. En relación con los efectos secundarios y psicoactivos no fueron significativos ni limitantes. Estos hallazgos sugieren que los cannabinoides podrían ser una opción viable a largo plazo para tratar el dolor neuropático que no responde a los tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** Dolor neuropático, Cannabinoides, Cannabis.

## **ABSTRACT:**

**Background:** Neuropathic pain is a process that manifests after an injury or disease of the nervous system. It affects a part of the population and presents a challenge in its treatment due to the transmission of sensory signals, which limits the efficacy of conventional analgesics. These decrease in effectiveness over time. Therefore, new therapeutic alternatives such as cannabinoids, of natural extraction, phytocannabinoids and synthetic cannabinoids are studied.

**Objective:** To verify the possible existence of a positive relationship between the use of cannabinoids and neuropathic pain, as well as assess their efficacy by conducting a scoping review.

**Methods and results:** A scoping review was carried out, consulting MEDLINE (via Pubmed), Embase, Scopus, Cochrane Library and Web Of Science databases. The search, identification and selection of scientific articles, obtained a result of 12 articles.

**Conclusion:** The results obtained indicate that inhaled tetrahydrocannabinol (THC) was more effective than the other cannabinoids (Dronabinol®, Nabilona®, Sativex®, Cannabidiol (CBD) and Cannabivarin (CBDV)) in relieving pain. Regarding side and psychoactive effects, they were neither significant nor limiting. These findings suggest that cannabinoids could be a viable long-term option to treat neuropathic pain that does not respond to conventional treatments.

**Keywords:** Neuralgia, Cannabinoids, Cannabis.

## INTRODUCCIÓN:

A pesar de las numerosas investigaciones, el manejo del dolor neuropático sigue siendo un desafío importante para los especialistas y médicos de atención primaria ya que se considera como un problema de salud pública creciente en todo el mundo, con una prevalencia en la población del 8% <sup>(1)</sup>.

El dolor neuropático (DN) es un síndrome de dolor debilitante que es causado por una lesión o enfermedad primaria del sistema nervioso somatosensorial <sup>(2,3)</sup>. Como este sistema es responsable de la percepción del dolor, un daño en el mismo provoca una transmisión alterada e interrumpida de señales sensoriales a la médula espinal y al cerebro <sup>(4)</sup>.

Este síndrome es el resultado de varios mecanismos patológicos diferentes y se describen según la localización anatómica o la etiología. La aparición del dolor neuropático podría ser atribuida principalmente a trastornos metabólicos tales como la neuropatía periférica diabética (NPD), neuropatías secundarias a infecciones virales en el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades autoinmunes particularmente en la esclerosis múltiple, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, así como afecciones comunes, como radiculopatías lumbares o cervicales y lesiones nerviosas traumáticas o posquirúrgicas. La amplia gama de etiologías sugiere que la prevalencia del dolor neuropático puede ser alta en la población general <sup>(5)</sup>.

De los diferentes dolores neuropáticos, la neuropatía periférica diabética (NPD), se considera como la principal y la más dolorosa complicación de la diabetes afectando a muchos pacientes con Diabetes Mellitus (1 y 2). Se asocia con dolor, hormigueo y pérdida de sensibilidad en manos, brazos, pies y piernas. El dolor neuropático es una característica temprana prominente de la NPD y puede ser grave a pesar de padecer síntomas mínimos. Un tercio de las personas con diabetes son diagnosticadas de dolor neuropático, especialmente polineuropatía <sup>(6)</sup>.

Otro tipo de dolor neuropático puede aparecer en la esclerosis múltiple (EM). Una enfermedad inflamatoria progresiva del sistema nervioso central (SNC) causada por la desmielinización axonal. Los signos típicos del dolor central son: la hiperalgesia (aumento de la percepción del dolor por estímulos que provocan dolor) y la alodinia (dolor por estímulos que normalmente no provocan dolor), notificados en el 38% de los pacientes y aproximadamente el 40 % de los enfermos describen una sensación de ardor persistente que típicamente afecta las extremidades inferiores, más comúnmente distales que proximales <sup>(7)</sup>.

También, la polineuropatía simétrica distal (PSD) una complicación neurológica frecuente asociada con la infección por VIH en el que se produce una infección de las células vitales del sistema inmune humano, como las células T helper (específicamente, células CD4 +), macrófagos y células dendríticas. Aunque la terapia antirretroviral (ARV) combinada ha mejorado la inmunidad y la supervivencia en la enfermedad, no hay un beneficio significativo respecto al dolor neuropático. Suele presentarse con parestesias dolorosas (sensación de hormigueo), disestesias (sensación de ardor) o entumecimiento y ocurre en más de un tercio de los pacientes <sup>(8)</sup>.

Desafortunadamente, el dolor neuropático es una condición difícil de manejar, con muchos enfermos que experimentan un dolor continuo refractario a las farmacoterapias disponibles en la actualidad. El manejo farmacológico del dolor neuropático es un reto para los investigadores y es una estrategia terapéutica importante para mejorar la salud y el estado funcional del paciente.

Hasta ahora, la farmacoterapia disponible parece tener una utilidad limitada y, a menudo, se tolera mal <sup>(9)</sup>. Los medicamentos de primera línea recomendados para el dolor neuropático incluyen anticonvulsivos (pregabalina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (duloxetina) y antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), opioides y agentes antiinflamatorios no esteroideos. Además, la mayoría de los pacientes padecen efectos secundarios desfavorables provocando un empeoramiento significativo de su estado de salud, lo que reduce la calidad de vida pudiendo aumentar la incidencia de ansiedad y depresión <sup>(10)</sup>.

Debido a la incapacidad de los fármacos actuales para controlar el DN y sus diversos efectos negativos, existe una gran necesidad de investigar nuevos enfoques terapéuticos para tratar esta afección.

Plancarte-Sánchez et al. <sup>(11)</sup> demostraron que la activación del sistema endocannabinoide tiene utilidad terapéutica en el tratamiento de diferentes formas de dolor de origen neuropático o inflamatorio. El sistema endocannabinoide es un sistema de señalización complejo que consta de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 acoplados a proteínas G, de endocannabinoides endógenos, de enzimas encargadas de su síntesis y metabolismo, así como la presencia de mecanismos específicos que participan en la acumulación celular de endocannabinoides <sup>(11)</sup>.

Los receptores de cannabinoides más estudiados son los CB1 y CB2 y se encuentran ubicados principalmente en neuronas de la corteza, médula espinal, sistema nervioso periférico y especialmente en regiones del cerebro responsables de la modulación del dolor <sup>(12)</sup>. Tanto las terminaciones nerviosas centrales como las periféricas tienen receptores CB1 que inhiben la liberación de ciertos neurotransmisores impidiendo que se produzca una sobreactivación o inhibición del mismo <sup>(13,14)</sup>.

Los receptores CB2, por otro lado, se encuentran principalmente en las células inmunitarias, siendo la modulación de la liberación de las citoquinas (responsables de la inflamación y regulación del sistema inmunológico) una de sus funciones en el sistema inmunitario. Debido a que los compuestos que activan selectivamente los receptores CB2 no causan efectos psicoactivos, estos receptores son cada vez más el objeto de la investigación sobre las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides como analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos <sup>(13,15)</sup>.

Tras la identificación de los receptores cannabinoides, se descubrió que sus ligandos endógenos, llamados endocannabinoides, actúan como neuromoduladores en el cerebro <sup>(15)</sup>.

Los últimos años han traído avances en el desarrollo de fármacos extraídos del Cannabis o moléculas sintéticas con un efecto similar <sup>(10)</sup>. Esta planta se ha utilizado durante siglos para combatir el dolor crónico y contiene más de 400 sustancias, de las cuales unas 61 tienen estructura cannabinoide, similar a la de su principio activo más importante, el tetrahidrocannabinol (THC) también conocido como delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC). Éste es el responsable de la mayoría de los efectos psicoactivos y terapéuticos del cannabis, como sus efectos antieméticos, analgésicos y sedantes <sup>(16)</sup>.

Los cannabinoides son compuestos naturales encontrados en el Cannabis y de manera general se definen como todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se enlazan a proteínas receptoras específicas en concreto a los receptores CB1 y CB2 y dividen en dos categorías: cannabinoides naturales y sintéticos <sup>(10)</sup>.

Dentro del primer grupo, se encuentran los fitocannabinoides, metabolitos secundarios activos de la planta y representados por el THC. En este sentido, se han identificado varios tipos de fitocannabinoides <sup>(11)</sup>. En la Tabla 1 se resumen los más destacados <sup>(17,18)</sup>:

Tabla 1. Clasificación de los diferentes fitocannabinoides más destacados según su estructura química <sup>(17,18)</sup>.

Compuesto	Estructura química
$\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC)	
$\Delta$ 8-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 8-THC)	
Cannabidiol (CBD)	
Cannabigerol (CBG)	
Cannabivarina (CBDV)	

El fitocannabinoide de origen vegetal más estudiado, es el  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) y se considera como el principal compuesto psicoactivo pero produce efectos no deseados que limitan su potencial terapéutico. Actúa como un agonista parcial de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 modulando la neurotransmisión excitatoria (glutamato) e inhibidora (ácido gamma-aminobutírico) <sup>(17)</sup>.

En cuanto al Cannabidiol (CBD), es un compuesto no psicoactivo bien tolerado y sin efectos adversos cuando se administra a largo plazo en humanos y que ha sido aprobado para el tratamiento de la inflamación y del dolor, en la NPD en concreto <sup>(17)</sup>.

Por otro lado, la cannabidivarina (CBDV) es un cannabinoide neutro presente en el cannabis. Los estudios han encontrado que este compuesto comparte características farmacológicas similares al CBD. Al igual que el CBD, no produce sentimientos de euforia



y muestra propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, además de interactuar con una variedad de proteínas diana <sup>(18)</sup>.

Estos componentes naturales mencionados anteriormente tienen un gran potencial terapéutico en el tratamiento del dolor neuropático debido a sus potentes efectos antinociceptivos, antihiperálgicos y antialodínicos en sitios periféricos, espinales y supraespinales <sup>(10)</sup>.

Por otro lado, los endocannabinoides son ligandos endógenos naturales (mediadores químicos) estrechamente relacionados con los receptores de cannabinoides producidos por animales y humanos. Los más conocidos de este grupo son la anandamida y el 2-araquidonilglicerol <sup>(19)</sup>.

En cuanto a los cannabinoides sintéticos, a menudo imitan los efectos de los fitocannabinoides, incluidos el THC, el CBD o una combinación de ambos, y se utilizan principalmente como tratamientos médicos para el alivio del dolor crónico. Hay varios medicamentos distintos para uso medicinal que difieren en el perfil, la formulación, las indicaciones autorizadas y las condiciones de prescripción de THC/CBD <sup>(20)</sup>.

Encontramos el Sativex®, una formulación en aerosol bucal, derivada de la planta *Cannabis sativa* L. clonada, que contiene delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) y CBD en una proporción fija de aproximadamente 1:1. Como este medicamento lleva CBD, puede antagonizar algunos efectos del THC, incluidos los ansiogénicos y psicoactivos <sup>(20)</sup>.

Por otra parte, Cesamet® (Nabilona) y Marinol® (Dronabinol), son medicamentos sintéticos que imitan los efectos del THC. El Dronabinol es estructuralmente idéntico al THC, mientras que la Nabilona es estructuralmente similar y es más potente que el Dronabinol, por lo que requiere dosis más bajas para lograr un efecto clínico <sup>(20)</sup>.

Actualmente se está investigando el uso del cannabis y cannabinoides como una opción terapéutica adicional en el manejo del dolor, especialmente en el caso del dolor neuropático <sup>(21)</sup>. Con toda la información descrita previamente, la finalidad de esta revisión consiste en llevar a cabo un análisis de la literatura científica para averiguar si existe una correlación positiva entre el uso de cannabinoides en el tratamiento de distintos tipos de dolor neuropático.

## **OBJETIVO**

El objetivo principal de este trabajo es revisar los trabajos seleccionados mediante una revisión de alcance (scoping review) y analizar la posible correlación entre el uso de cannabinoides como posible tratamiento en los distintos tipos de dolor neuropático. Al investigar esta opción terapéutica, se pretende ofrecer a los pacientes una opción efectiva

y adicional a los tratamientos convencionales con el fin de mejorar su calidad de vida y abrir nuevas vías de investigación para comprender y abordar de manera más completa esta afección.

## METODOLOGÍA

### Diseño y obtención de los datos:

Los artículos seleccionados se obtuvieron mediante la consulta de las siguientes bases de datos realizando una revisión sistemática de la literatura: MEDLINE (vía PubMed), Embase, Scopus, Cochrane Library y Web of Science (WOS).

Para definir los términos de la búsqueda, se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine (Medical Subject Headings MeSH), considerándose adecuados: “Neuralgia”, “Cannabinoids” y “Cannabis”; como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Descriptores utilizados para la obtención de resultados en las diferentes bases de datos.

Términos	Descriptores Decs
Dolor neuropático	Neuralgia
Cannabinoides	Cannabinoids
Cannabis	Cannabis

A continuación, se procedió a la búsqueda en las diferentes bases de datos con las siguientes ecuaciones de búsqueda y filtros (Tabla 3):

Tabla 3. Tabla de ecuaciones de búsqueda y filtros

Base de datos	Ecuación y filtros
Medline	<p>(((((("Neuralgia"[Mesh]) OR (Neuropathic pain[Title/Abstract])) OR (Neurodynia[Title/Abstract])) AND ("Cannabinoids"[Mesh])) OR (Cannabidiol[Title/Abstract])) OR (Cannabis[Title/Abstract]))</p> <p>Filtros: Clinical Trial, Adult: 19+ years.</p>
Embase	<p>'neuralgia'/exp AND ('cannabinoid'/exp AND 'cannabis'/exp)</p> <p>Filtros: Clinical Trial.</p>
Scopus	<p>( TITLE-ABS-KEY ( neuralgia ) AND TITLE-ABS-KEY ( cannabinoids ) AND TITLE-ABS-KEY ( cannabis ) )</p>

Cochrane Library	("Neuralgia") AND ("Cannabinoids") OR ("Cannabis") Filtros : Trials
Web of Science	"Neuralgia" (Topic) AND "Cannabinoids" (Topic) AND "Cannabis"(Topic)

### Selección de los artículos:

En la presente revisión sistemática se seleccionaron los artículos de interés siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Como criterios de inclusión, se tuvieron en cuenta los artículos que son ensayos clínicos, enfermos afectados de esclerosis múltiple, Diabetes mellitus, VIH con dolor neuropático, con restricción de edad (adultos). Donde el cannabis y cannabinoides (tanto los sintéticos como los fitocannabinoides) fueron la intervención, en humanos sin restricción de dosis, frecuencia y duración de la intervención y que estén redactados en inglés o en español.

Por otro lado, para los criterios de exclusión, se descartaron los artículos que cumplieran las siguientes características: estudios observacionales, revisiones, reportes de casos, estudios en animales o en sujetos con otras patologías y artículos inaccesibles.

Finalmente, se evaluó la calidad metodológica de los artículos seleccionados mediante la guía CONSORT "The Consolidated Standards of Reporting Trials" (CONSORT) <sup>(22)</sup> dicha guía consta de 25 ítems para los que cada artículo puntuará "0" si no se cumple el ítem, "1" si lo cumple, "X" en caso de no ser pertinente y "0,5" cada subítem cuando el ítem esté dividido en dos. Los datos de la guía CONSORT fueron recogidos en una tabla con todos los artículos seleccionados.

Los datos recopilados de los distintos ensayos clínicos se resumieron en una tabla, recogiendo las siguientes variables: apellido del primer autor, año, diseño, participantes / edad, intervención realizada, duración de la exposición, efecto de la intervención y resultados obtenidos.

## **RESULTADOS**

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos, Medline (n=827), Embase (n=149), Scopus(n=121), Cochrane Library (n= 520) y Web of Science (n=13). En total, se obtuvieron 1630 artículos de estas bases de datos. Además, se realizaron búsquedas manuales adicionales que proporcionaron un artículo más. Después de revisar todos los artículos obtenidos, se descartaron 1582 debido a que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente y se eliminaron también los artículos duplicados, lo que resultó en un total de 49 artículos únicos.

Posteriormente, se realizó una segunda selección de los 49 artículos restantes, en la cual se descartaron otros 24 para finalmente obtener un total de 12 artículos que cumplieran con los criterios establecidos y fueron incluidos para su análisis en la presente revisión sistemática.

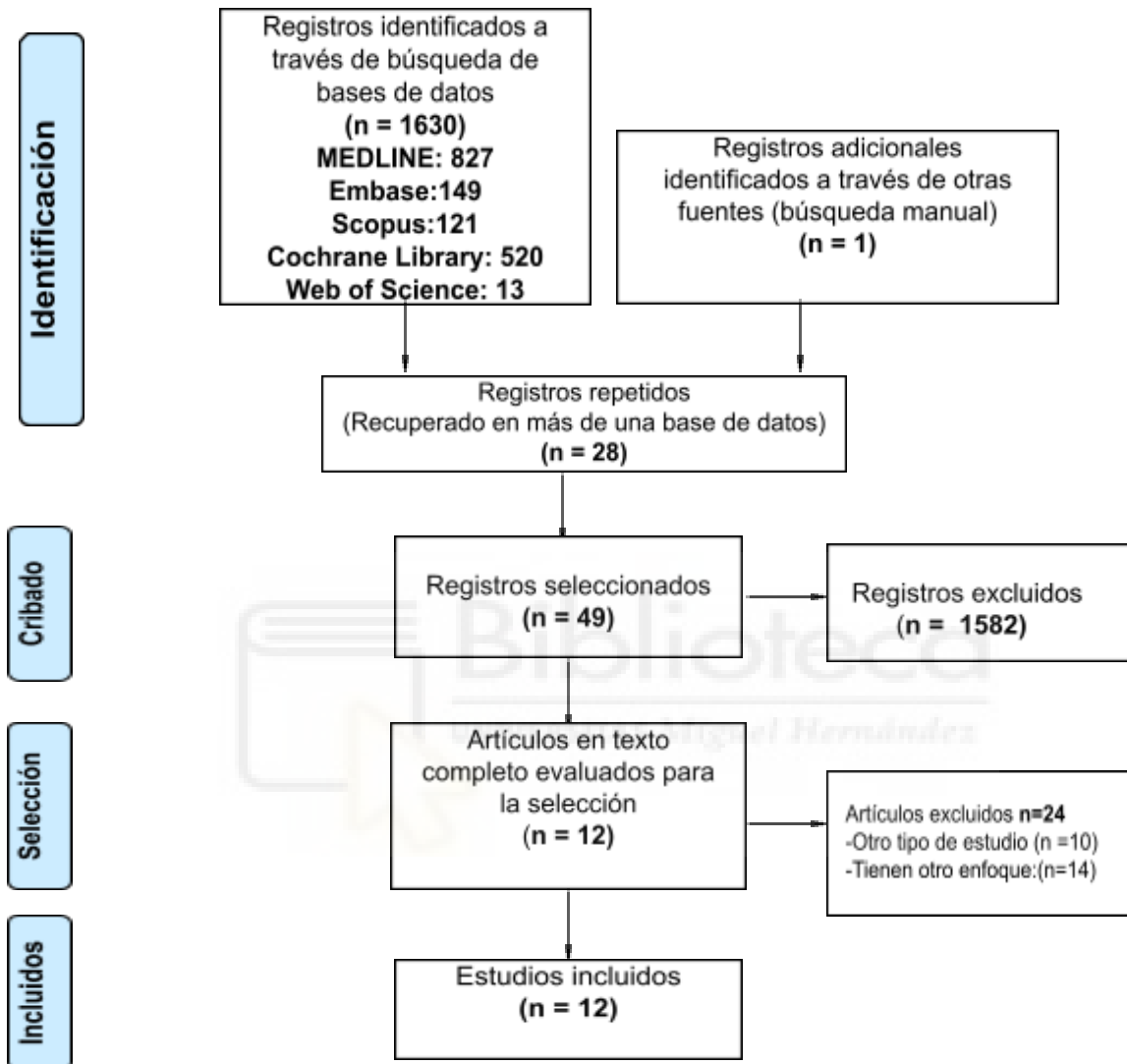


Figura 1. Diagrama de flujo. Modificación de la versión de la Declaración PRISMA <sup>(23)</sup>.

Tabla 4: Tabla con las características principales de los artículos seleccionados.

Autor, año	Tipo de estudio	País	Participantes/Edad	Intervención realizada	Periodo	Patología	Resultados obtenidos
Eibach (2021) <sup>(24)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado, doble ciego.	Alemania	32 pacientes con neuropatía sensorial (18–65 años)  Grupo control (n= 16 , 16 ♂ y 0 ♀ ) y  Grupo CBDV (n= 16 : 15 ♂ y 1 ♀ )	Solución oral de 50 mg/mL de CBDV.  Dos fases sucesivas: <u>Fase A:</u> Tratamiento con CBDV seguido de placebo. <u>Fase B:</u> Placebo en fase A seguido de CBDV en fase B.	13 semanas	VIH	CBDV no logró reducir la intensidad del dolor neuropático en pacientes con VIH.
Ellis (2009) <sup>(25)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego, cruzado.	EE.UU	34 pacientes con neuropatía sensorial (todos hombres de 40–49 años)  Grupo 1 (n= 16 ♂ ) Grupo 2 (n= 18 ♂ )	<u>Fase 1:</u> tratamiento con placebo. <u>Fase 2:</u> tratamiento con Cannabis con dosis desde el 2 % hasta el 8 %.	7 semanas	VIH	Los resultados del EC sugieren que la terapia con Cannabis puede ser una opción eficaz para el alivio del dolor.
Abrams (2007) <sup>(26)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego.	EE.UU	55 pacientes con neuropatía sensorial ( 40–56 años)  Grupo Cannabis (n= 27 : 22 ♂ y 5 ♀ )  Grupo Placebo (n= 28 ♂ : 26 ♂ y 2 ♀ )	Cigarrillos de cannabis activo que contenían 3.56% del THC.	3 semanas	VIH	El cannabis fumado fue bien tolerado y alivió eficazmente el dolor neuropático crónico de la neuropatía sensorial asociada al VIH.
Wallace (2015) <sup>(27)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado, doble ciego.	EE.UU	16 pacientes con neuropatía periférica (de 18 años y más; 9 ♂ y 7 ♀ )  Grupo Cannabis (n= 8)  Grupo Placebo (n= 8)	THC entre el 1 % y el 7 % usando el VOLCANO-System-Vaporizer (VSV).	8 semanas	Diabetes mellitus	Este EC demostró una reducción dependiente de la dosis en el dolor de la neuropatía diabética periférica en pacientes con dolor refractario al tratamiento.
Hoggart (2015) <sup>(28)</sup>	Ensayo clínico, multicéntrico controlado, aleatorizado, doble ciego seguido de un periodo abierto.	Reino Unido, República Checa, Rumanía, Bélgica y Canadá	<u>Fase 1:</u> 204 pacientes con neuropatía periférica (122 ♂ y 82 ♀ )  Grupo THC/CBD: n= 89  Grupo Placebo n= 117  <u>Fase 2:</u> Open label 134 pacientes con neuropatía periférica.  Grupo que han recibido anteriormente THC/CBD: n= 59  Grupo que recibieron anteriormente Placebo: n= 75	Spray oromucosal. Cada aplicación de 100 µL de spray de THC/CBD administró 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD a la mucosa oral.	38 semanas	Diabetes mellitus	Los resultados de este estudio muestran que el spray de THC/CBD es una opción eficaz en el tratamiento del dolor neuropático y se puede mantener a largo plazo. Los pacientes que continúan usando THC/CBD no aumentan su dosis diaria ni buscan aumentar su uso de otros medicamentos para aliviar el dolor.

Toth (2012) <sup>(29)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, paralelo.	Canadá	<p><u>Fase 1:</u> Simple ciego</p> <p>51 pacientes con neuropatía periférica ( 23 ♂ y 28 ♀)</p> <p><u>Fase 2:</u> Doble ciego</p> <p>Solo 26 pacientes continuaron el EC.</p> <p>Grupo Nabilona®: n=13 (5 ♂ y 8 ♀)</p> <p>Grupo Placebo: n= 13 (9 ♂ y 4 ♀)</p>	<p><u>Fase 1:</u> Simple ciego: -Nabilona® en cápsulas con dosis de 1mg hasta 4 mg.</p> <p><u>Fase 2:</u> Fase doble ciego</p> <p><u>Grupo Nabilona®:</u> no se cambió la dosis de Nabilona alcanzada en la fase anterior.</p> <p><u>Grupo Placebo:</u> Hubo una reducción ciega durante una semana de 0,5 mg diarios o dos veces al día de Nabilona®, seguido por el uso estricto de placebo durante las siguientes 4 semanas.</p>	9 semanas	Diabetes mellitus	<p>Tanto en la fase simple ciego como en la fase aleatorizada doble ciego, el uso de Nabilona® se asoció con mejoras en el alivio del dolor, la eficacia del sueño y la calidad de vida.</p> <p>La Nabilona® demostró superioridad sobre el placebo con respecto a una serie de índices para el dolor neuropático y sus síntomas asociados.</p>
Selvarajah (2010) <sup>(30)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego.	Reino Unido	<p>30 pacientes con neuropatía periférica (con una media de edad de 58 años; 18 ♂ y 11 ♀)</p> <p>Grupo Sativex®: (n= 15; 11 ♂ y 4 ♀)</p> <p>Grupo Placebo (n= 14; 7 ♂ y 7 ♀)</p>	Spray oromucosal. Cada pulverización contiene 2,7 mg/ml de THC y 2,5 mg/ml de CBD.	12 semanas	Diabetes mellitus	En este estudio, al comparar con el placebo, Sativex® no logró mostrar mejoras estadísticamente significativas en la disminución del dolor.
Xu (2020) <sup>(31)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego.	EE.UU	<p>29 pacientes con neuropatía periférica sintomática (con una media edad de 68; 18 ♂ y 11 ♀). Solo 18 participantes del estudio tenían neuropatía periférica que era secundaria a la diabetes mellitus.</p> <p>Grupo CBD: (n= 9)</p> <p>Grupo Placebo: (n= 9)</p>	Compuesto tópico Theramu Relieve CBD en forma de crema que contiene 250 mg/88 mL de CBD.	8 semanas	Diabetes mellitus	El grupo CBD demostró una reducción estadísticamente significativa en el dolor agudo e intenso en comparación con el placebo.
Schimrigk (2017) <sup>(32)</sup>	Ensayo clínico multicéntrico, paralelo, controlado, doble ciego y aleatorizado seguido de un periodo abierto no controlado.	Alemania, Austria.	<p><u>Fase 1:</u> 240 pacientes con dolor neuropático central (18–70 años: 65 ♂ y 175 ♀)</p> <p>Grupo Dronabinol® (n= 124: 36 ♂ y 88 ♀)</p> <p>Grupo Placebo: (n= 116: 29 ♂ y 87 ♀)</p> <p><u>Fase 2:</u> Tanto el Grupo Dronabinol® y el Grupo Placebo recibieron Dronabinol® exclusivamente.</p>	Solución oral de Dronabinol®. La dosis se aumentó cada 5 días en 2,5 mg alcanzando una dosis diaria entre 7,5 y 15,0 mg.	48 semanas	Esclerosis múltiple	Este ensayo clínico demuestra una disminución clínicamente relevante del dolor durante 16 semanas de tratamiento con Dronabinol® y placebo, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Svensden (2004) <sup>(33)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado, doble ciego.	Dinamarca	24 pacientes con dolor neuropático central (23–55 años; 10 ♂ y 14 ♀ )  Grupo control (n= 12)  Grupo Dronabinol® (n= 12)	Dronabinol® en cápsulas de 2,5 mg. La dosis se aumentó en 2,5 mg en días alternos hasta una dosis máxima de 5 mg (dos cápsulas) dos veces al día, llegando a una dosis máxima de 10 mg.	10 semanas	Esclerosis múltiple	El Dronabinol® tiene un efecto analgésico modesto pero clínicamente relevante sobre el dolor neuropático central en pacientes con EM.
Rog (2005) <sup>(34)</sup>	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, paralelo, doble ciego.	Reino Unido	66 pacientes con dolor neuropático central (con una media de edad de 49 años ; 14 ♂ y 52 ♀ )  Grupo Cannabis (n= 34 : 6 ♂ y 28 ♀ )  Grupo Placebo (n= 32 ♂ : 8 ♂ y 24 ♀ )	Spray oromucosal. Cada pulverización contiene 2,7 mg/ml de THC y 2,5 mg/ml de CBD.	4 semanas	Esclerosis múltiple	Este ensayo demuestra el efecto beneficioso de MBC tanto en el alivio del dolor central asociado con la EM y trastornos del sueño relacionados con el dolor.
Langford (2013) <sup>(35)</sup>	Ensayo clínico multicéntrico, paralelo, controlado, doble ciego y aleatorizado seguido de un periodo abierto.	Reino Unido, República Checa, Canadá, España, y Francia.	<u>Fase A:</u> Doble ciego 339 pacientes con dolor neuropático central (con una media de edad de 49 años ; 109 ♂ y 230 ♀ )  Grupo THC/CBD: (n= 167 : 54 ♂ y 113 ♀ )  Grupo Placebo (n= 172 : 55 ♂ y 117 ♀ )  <u>Fase B:</u> 1-Open label  58 pacientes (21 ♂ y 37 ♀ )  2-Randomized withdrawal phase:  42 pacientes ( 17 ♂ y 25 ♀ )  Grupo THC/CBD: (n=21 : 10 ♂ y 11 ♀ )  Grupo Placebo (n= 21 : 7 ♂ y 14 ♀ )	<u>Fase A:</u> Se empleó un spray oromucosal . Cada aplicación de 100 µL del medicamento administró 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD.  <u>Fase B:</u> Todos los pacientes se sometieron a una nueva titulación en la fase B ya que los pacientes que recibieron placebo en la fase A iban a recibir el tratamiento activo en la fase B. Esto consistió en la fase abierta del ensayo.	30 semanas	Esclerosis múltiple.	Hubo una gran proporción de los pacientes que respondieron al tratamiento con el spray de THC/CBD durante la fase A doble ciego, sin embargo, el criterio principal de valoración no se cumplió debido a que un gran número de pacientes respondieron al placebo también.

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana. **EM:** Esclerosis múltiple. **EC:** Ensayo clínico. **CBDV:** Cannabidivarina. **THC:** Tetrahidrocannabinol. **CBD:** Cannabidiol. **MBC:** medicamentos a base de Cannabis.



Tabla 5. Evaluación de la calidad de los estudios mediante la guía CONSORT <sup>(22)</sup>.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	T	%
Eibach (2021) <sup>(24)</sup>	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	NA	1	1	0	1	NA	1	1	20	80
Ellis (2009) <sup>(25)</sup>	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5	0,5	1	0,5	1	1	0,5	NA	1	1	1	1	NA	NA	1	18	72
Abrams (2007) <sup>(26)</sup>	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5	0	1	0,5	1	1	1	1	1	0,5	1	1	NA	1	1	0	0	1	18	72
Wallace (2015) <sup>(27)</sup>	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	0	0	0	0,5	1	0	1	1	0,5	1	1	1	0	1	1	0	1	16,5	66
Hoggart (2015) <sup>(28)</sup>	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	0	0	0	0	0,5	1	0	1	1	0,5	1	1	1	0	1	0	0	0	13	52
Toth (2012) <sup>(29)</sup>	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	0	1	1	0	1	20	80
Selvarajah (2010) <sup>(30)</sup>	1	0,5	0,5	1	1	0,5	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0,5	0	0	1	0	1	0	0	1	12	48
Xu (2020) <sup>(31)</sup>	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	0	0	0,5	0,5	1	0,5	1	1	0,5	0	NA	1	0	1	0	0	1	13	52
Schimrigk (2017) <sup>(32)</sup>	0	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	0	0,5	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	0	1	1	0	0	17,5	70
Svensen (2004) <sup>(33)</sup>	1	1	0,5	1	1	0,5	0	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	0	1	1	0	1	0	0	1	17,5	70
Rog (2005) <sup>(34)</sup>	1	1	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	0,5	1	1	1	0	1	0	0	1	19	76
Langford (2013) <sup>(35)</sup>	0,5	1	1	1	1	0,5	1	1	0	0,5	1	1	0	1	1	1	0,5	1	1	1	0	1	0	0	1	18	72

La tabla 4 muestra que los estudios incluidos en el análisis presentaron una procedencia heterogénea. Cuatro de los estudios fueron llevados a cabo en EE.UU <sup>(25-27,31)</sup>, otros dos en Reino Unido <sup>(30,34)</sup>, mientras que el resto fueron de Alemania <sup>(24)</sup>, Canadá <sup>(29)</sup> y Dinamarca <sup>(33)</sup>. Los tres últimos estudios, los estudios de Hoggart et al. <sup>(28)</sup>, Schimrigk et al. <sup>(32)</sup> y Langford et al. <sup>(35)</sup> fueron ensayos clínicos multicéntricos.

Es importante destacar que estos estudios fueron publicados en fechas relativamente recientes, abarcando desde 2004 hasta 2021. En cuanto a la distribución temporal, el estudio con una obsolescencia relativa 2004 fue el de Svendsen et al. <sup>(33)</sup> y el más reciente el de Eibach et al. <sup>(24)</sup> en el 2021.

Todos los estudios incluidos en el trabajo fueron ensayos clínicos realizados en humanos que utilizaron cannabinoides como intervención, tanto los fitocannabinoides como los cannabinoides sintéticos. La mayoría de ellos fueron aleatorizados, controlados y con doble ciego <sup>(24-27,30,31,33,34)</sup> de los cuales cuatro fueron cruzados <sup>(24,25,27,33)</sup> y otros cuatro paralelos <sup>(29,32,34,35)</sup>. Tres estudios de estos ensayos fueron seguidos de un periodo abierto, no fueron controlados y fueron realizados en varios centros <sup>(28,32,35)</sup>.



Los participantes incluidos en los ensayos clínicos fueron hombres y mujeres con un rango de edad que oscila entre 18 y 70 años. Todos los sujetos sufren de diferentes formas de dolor neuropático tal como dolor neuropático sensorial relacionado con el VIH<sup>(24-26)</sup>, neuropatía diabética dolorosa<sup>(27-31)</sup> y dolor neuropático central o periférico asociado a esclerosis múltiple<sup>(32-35)</sup>.

Los intervalos de tiempo de los estudios mencionados varían de 3<sup>(26)</sup> a 48<sup>(32)</sup> semanas y los ensayos que fueron abiertos, sin enmascaramiento (open label) duraron más tiempo<sup>(28,32,35)</sup>. Los tamaños muestrales manejados en los distintos ensayos también son variables, entre 16 y 339, siendo los estudios Open label los que reclutaron más sujetos ya que se realizaron en varios centros<sup>(28,32,35)</sup>. En cuanto a los estudios aleatorizados y doble ciego llevaron un número más pequeño de pacientes que oscila entre 16 y 66<sup>(24-27,29-31,33,34)</sup>.

En cuanto al tratamiento utilizado en los estudios, se emplearon diversas formas farmacéuticas: un estudio utilizó Nabilona®<sup>(29)</sup>, uno empleó THC inhalado<sup>(27)</sup>, 4 utilizaron THC/CBD en forma de spray oromucosal<sup>(28,30,34,35)</sup>, dos usaron THC fumado<sup>(25,26)</sup>, dos Dronabinol®<sup>(32,33)</sup>, uno CBD tópico<sup>(31)</sup> y otro en forma de solución oral de CBDV<sup>(24)</sup>. En todos los estudios, los sujetos tomaban analgésicos concomitantes como opioides, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos adyuvantes. Sin embargo, se les pidió no aumentar la dosis durante el estudio.

La calidad evaluada de los artículos mediante la guía CONSORT<sup>(22)</sup> se muestra en la tabla 5, se aprecian valores que van desde el 52 % al 80 % en la mayoría de ellos, excepto en uno que tiene valores inferiores al 48%<sup>(30)</sup>.

### **Eficacia del THC fumado y inhalado:**

Tres de los estudios analizados<sup>(25-27)</sup> se centraron principalmente en el THC fumado o inhalado en dosis variables. En el estudio de Ellis et al.<sup>(25)</sup>, se llegó a la conclusión de que el cannabis fumado en la dosis máxima tolerable (1-8 % de THC) consiguió reducir el dolor en una proporción de personas clínicamente significativa, siendo capaz de disminuir la intensidad del dolor en mayor medida que con la administración de placebo (46% vs 18%). No obstante, aparecieron eventos adversos clasificados como moderados, siendo los más notificados: dificultades de concentración, fatiga, somnolencia y sedación. El uso de concentraciones del compuesto activo mayores, supuso mayor intensidad y severidad en efectos adversos. El uso del cannabis fumado en este ensayo fue eficaz al agregarse a la terapia analgésica concomitante en pacientes con dolor resistente al tratamiento médico debido a la PSD del VIH.

En el estudio de Abrams et al. <sup>(26)</sup> se demostró que el consumo de Cannabis fumado consiguió reducir el dolor diario. Se observó que más del 30% de los participantes en el grupo de Cannabis experimentaron una reducción significativa del dolor, en comparación con el 24% en el grupo de placebo ( $p = 0.04$ ). No se informaron eventos graves. El consumo de cannabis mediante esta vía proporcionó un alivio efectivo del dolor crónico en pacientes con neuropatía sensorial asociada al VIH y fue bien tolerado.

Por último, Wallace et al. <sup>(27)</sup> encontró una diferencia significativa en las puntuaciones de dolor entre las diferentes dosis de THC inhalado. La puntuación promedio de intensidad del dolor en el grupo de placebo fue mayor en comparación con las dosis baja, media y alta de THC. Además, se comprobó la existencia de una reducción del dolor dependiente de la dosis consumida de THC ya que se observaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de dolor entre el placebo y las dosis baja ( $p=0,031$ ), media ( $p=0,04$ ) y alta ( $p<0,001$ ) de THC. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las dosis baja y media ( $p=0,92$ ), pero sí hubo una diferencia significativa entre la dosis alta y las dosis media y baja (ambas con  $p<0,001$ ).

### **Eficacia de cannabinoides mediante administración oral y oromucosal:**

En este apartado se incluyen distintos estudios que utilizan diferentes formulaciones, tanto naturales (CBDV) como sintéticas (Dronabinol®, Nabilona®, Sativex®). CBDV <sup>(24)</sup>, Nabilona® <sup>(29)</sup> y Dronabinol® <sup>(32,33)</sup> se administraron por vía oral mientras que el Sativex® <sup>(28,30,34,35)</sup> se administró por oromucosal.

Eibach et al. <sup>(24)</sup> empleó CBDV en forma de solución oral y se encontró que la intensidad media del dolor con CBDV fue ligeramente mayor en comparación con el placebo, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P=0,16$ ). El CBDV no tuvo ningún efecto en el número de analgésicos adicionales utilizados, ni en las características del dolor ni en la calidad de vida. La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento, y no se observaron reacciones adversas inesperadas.

Por otra parte, la Nabilona® fue estudiada por Toth et al. <sup>(29)</sup> y comprobaron que la terapia adyuvante con Nabilona® fue estadísticamente más efectiva que el placebo para mejorar el dolor. El porcentaje de sujetos que lograron una reducción del 50% en el dolor desde el inicio hasta el final fue de 31% en el grupo de Nabilona, en comparación con 8% en el grupo placebo. El uso de Nabilona® se asoció con mejoras en el alivio del dolor, mejora del sueño y de la calidad de vida y ha demostrado superioridad sobre el placebo con respecto a la disminución del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética y

sus síntomas, también, cabe destacar que los efectos adversos relacionados al medicamento fueron escasos.

A continuación, los resultados del estudio de Svendsen KB et al. <sup>(33)</sup> mostraron que la mediana de la intensidad del dolor espontáneo fue significativamente menor durante el tratamiento con Dronabinol® que durante el tratamiento con placebo (4,0 frente a 5,0;  $P = 0,02$ ), y la mediana de la puntuación de alivio del dolor fue mayor. Sin embargo, los pacientes recibiendo tratamiento activo experimentaron más eventos adversos en comparación con los pacientes que recibieron solo placebo especialmente en la primera semana de tratamiento. En definitiva, el Dronabinol® tiene un efecto analgésico modesto pero clínicamente relevante sobre el dolor central en pacientes con esclerosis múltiple.

En cuanto al estudio de Schimrigk et al. <sup>(32)</sup> que empleó también Dronabinol® como tratamiento activo determinó que la intensidad del dolor durante las 16 semanas de tratamiento con Dronabinol® y placebo se redujo en 1,92 y 1,81 puntos respectivamente sin diferencias significativas entre ellos ( $p=0,676$ ). La reducción del dolor fue clínicamente relevante en ambos grupos y durante el seguimiento a largo plazo su intensidad se mantuvo en un nivel bajo. Aunque la proporción de pacientes con reacciones adversas fue mayor con Dronabinol® en comparación con placebo (50 frente a 25,9 %), disminuyó durante el uso a largo plazo de Dronabinol® (26 %).

En relación a lo antes expuesto en el estudio de Svendsen KB et al. <sup>(33)</sup>, los resultados del ensayo demuestran que el Dronabinol® tuvo un efecto analgésico modesto pero clínicamente significativo en el dolor central asociado a la esclerosis múltiple y podría ser una opción de tratamiento segura a largo plazo.

A continuación, se estudió el efecto analgésico de Sativex®, único medicamento a base de cannabinoides autorizado en España que se administra por vía oromucosal mediante un spray de aplicación bucal.

Hoggart et al. <sup>(28)</sup> observó que la proporción de pacientes que notificaron al menos una mejora clínicamente relevante del 30 % del dolor siguió aumentando con el tiempo (hasta 9 meses) y al menos la mitad de los pacientes informaron una mejora del 30 % en todos los puntos temporales. Además, la incidencia de eventos adversos para esta población que estaba polimedicada, era razonablemente baja. Por lo tanto, los resultados del estudio apuntan a que el aerosol es una opción eficaz en el manejo del dolor neuropático y se podría mantener su uso a largo plazo. Cabe destacar que los pacientes inscritos en este estudio eran pacientes con dolor central asociado a la esclerosis múltiple y habían desarrollado una resistencia a su tratamiento anterior y estaban significativamente discapacitados pero al utilizar el spray de THC/CBD durante el estudio

no aumentaron su dosis diaria, ni buscaron aumentar su uso de otros medicamentos para aliviar el dolor.

En cuanto a Selvarajah et al. <sup>(30)</sup> evaluó su eficacia y concluyó que no hubo diferencias significativas en el cambio medio de la puntuación total del dolor entre Sativex® y placebo ( $p=0,40$ ). Por tanto, en comparación con el placebo, Sativex® no logró mostrar mejoras estadísticamente significativas y no fue más eficaz en la neuropatía diabética dolorosa (NPD).

Rog DJ et al. <sup>(34)</sup> demostró que el spray de THC/CBD fue superior al placebo en la reducción de la intensidad media del dolor ( $p = 0,005$ ) y trastornos del sueño ( $p=0,003$ ). El fármaco fue generalmente bien tolerado, aunque más pacientes con spray de THC/CBD que con placebo informaron mareos, sequedad de boca y somnolencia. Al fin y al cabo, los medicamentos a base de cannabis son eficaces para reducir el dolor y los trastornos del sueño en pacientes con dolor neuropático central relacionado con la esclerosis múltiple y, en general, se toleran bien.

Por último, el estudio de Langford et al. <sup>(35)</sup> presentó resultados contradictorios en las dos fases del estudio. Aunque hubo un número significativo de pacientes que han respondido de manera positiva al tratamiento con el spray de THC/CBD en la fase A, no se pudo cumplir el criterio principal de valoración debido a que un número similar de pacientes también respondieron positivamente al placebo. Por otro lado, en la fase B del estudio, se observó un efecto notable con un mayor tiempo hasta el fracaso del tratamiento en el grupo que recibió el spray de THC/CBD en comparación con el placebo.

### **Eficacia de la administración tópica:**

En el estudio de Xu et al. <sup>(31)</sup> se empleó aceite de CBD tópico mediante la aplicación en la zona del dolor 4 veces al día en pacientes con neuropatía diabética. En comparación con el placebo, con el CBD se observó una reducción significativa en diferentes tipos de dolor medidos por la NPS (Neuropathic pain scale: escala del dolor neuropático) : dolor agudo ( $p=0,025$ ), dolor desagradable ( $p=0,018$ ) y dolor superficial ( $p=0,013$ ). En cuanto al dolor profundo, aunque no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0,064$ ), sí que se produjo una reducción mayor del dolor en el grupo de tratamiento activo.

## DISCUSIÓN

Esta revisión abarca diversos ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de los cannabinoides como opción terapéutica para tratar el dolor neuropático refractario a los tratamientos convencionales. El cannabinoide más estudiado fue el THC siendo el más relevante, tanto por sus efectos psicoactivos como los efectos terapéuticos. Además del THC fumado o inhalado, se han investigado otros compuestos administrados por vía oral, como el Dronabinol®, la Nabilona®, el Sativex® y el CBDV. También, se estudió el efecto del CBD tópico. El parámetro principal de medición en todos estos estudios fue la reducción de la intensidad del dolor antes y después del tratamiento. En cuanto a la metodología de los estudios, fue aceptable, ya que las puntuaciones de la guía CONSORT <sup>(22)</sup>, con una media de 67,5%, son de calidad moderada.

En relación al THC inhalado, ya sea fumado o vaporizado, todos los estudios demostraron una mayor reducción del dolor con las dosis activas en comparación con el placebo. Estos hallazgos preliminares sugieren que el THC inhalado podría tener efectos analgésicos en los síndromes de dolor neuropático tanto en el NPD como en la neuropatía sensorial asociada al VIH <sup>(25-27)</sup>. No obstante, es relevante mencionar que se observaron diferencias significativas entre las diversas dosis activas. Mientras que el trabajo de Wallace et al. <sup>(27)</sup>, obtuvo una reducción mayor en la intensidad del dolor en pacientes con NPD refractario al tratamiento que utilizaron la dosis más alta de Cannabis. Los estudios de Ellis et al. <sup>(25)</sup> y Abrams et al. <sup>(26)</sup> demostraron que una dosis media de Cannabis (3,5% THC) es tan eficaz como la dosis alta (7% THC) en pacientes con neuropatía sensorial asociada al VIH.

Por otra parte, el trabajo de Ware et al. <sup>(36)</sup> observó que solo la dosis alta de THC (9,4%) tuvo una eficacia superior comparado con el placebo a la hora de reducir la intensidad del dolor en pacientes con dolor neuropático crónico postraumático o posquirúrgico. Este último empleó dosis de cannabis inhalado que oscilaban entre 2,5-9,4% de THC y vió que las preparaciones con dosis media, produjeron grados de alivio intermedios pero no significativos en comparación con las dosis altas. Sin embargo, el estudio Wilsey et al. <sup>(37)</sup> investigó sobre la eficacia potencial del cannabis fumado en pacientes con lesión de la médula espinal o nerviosa, usando dosis media (3,5% THC) en comparación con la dosis alta (7% THC) de cannabis y demostró que una dosis media es tan eficaz como la dosis alta.

Estos resultados contradictorios según la concentración de THC podría reflejar diferencias en el mecanismo del dolor, ya que los pacientes presentaban diferentes tipos de dolor neuropático por lo que podrían responder de manera diferente a distintas dosis. Otro aspecto importante a considerar es el estado psicosocial de los sujetos, muchos de ellos experimentan ansiedad o depresión y puede influir en su percepción del dolor <sup>(38-40)</sup>. Como por ejemplo en el estudio de Selvarajah et al. <sup>(30)</sup> donde la depresión fue un factor de confusión importante y puede tener implicaciones importantes para futuros ensayos sobre la NPD.

Un factor clave que puede determinar también la eficacia analgésica de los cannabinoides es la vía de administración. La biodisponibilidad y la absorción se ven influenciados por la vía de administración, ya sea inhalada, oral, oromucosal o tópica.

Cuando el THC se administra por vía inhalatoria, los efectos son más rápidos e intensos pero de corta duración, ya que se absorbe rápidamente al ser inhalado <sup>(41)</sup>. Dentro de esta vía se encuentra el cannabis vaporizado y fumado. La principal diferencia entre vapear (cannabis vaporizado) y fumar es que en la vaporización el cannabis no se quema, sino que se calienta a una temperatura determinada. El calor activa los cannabinoides y terpenos del cannabis, liberándose en un vapor que luego se inhala. Por lo que, el dispositivo médico de vaporización, en comparación con el tabaquismo, reduce drásticamente las concentraciones de compuestos tóxicos como el monóxido de carbono, amoníaco y carbohidratos poliaromáticos los cuales irritan el tejido respiratorio, y dado que no genera humo, aporta ciertas ventajas para la salud que no se consiguen cuando se fuma <sup>(42)</sup>.

En cuanto a la eficacia de los cannabinoides administrados por vía oral y oromucosal, no fue tan significativa estadísticamente en comparación con el THC vaporizado o fumado. Aunque el CBDV fue seguro, no tuvo ningún efecto y no consiguió mejorar el dolor en pacientes con VIH. En consecuencia, no se considera como una opción de tratamiento clínicamente significativo para el dolor neuropático <sup>(24)</sup>.

Por otra parte, Nabilona® <sup>(29)</sup>, Dronabinol® <sup>(32,33)</sup> y Sativex® <sup>(28,30,34,35)</sup> no produjeron diferencias significativas en la reducción de la intensidad del dolor. Esto se podría deber a su vía de administración ya que la vía oral posee una biodisponibilidad mucho menor <sup>(43)</sup>. Esta vía es poco efectiva debido a las barreras naturales y la degradación gastrointestinal de los principios activos <sup>(44)</sup> y también por su considerable efecto de primer paso hepático <sup>(45)</sup>. Esta reducción no significativa del dolor, se puede deber en parte a su lenta absorción y amplio rango de variabilidad en el proceso de absorción y metabolismo especialmente entre unos individuos y otros <sup>(45)</sup>. La única ventaja de esta vía es que los efectos se



presentan de manera gradual, comenzando entre 30 minutos y 2 horas después de la ingestión y duran más tiempo que la vía inhalatoria <sup>(43)</sup>.

Con respecto a la vía oromucosal, permite una rápida absorción como el cannabis fumado o inhalado pero con la ausencia del intenso efecto de primer paso hepático que sufre la vía oral <sup>(46)</sup> logrando mejores concentraciones terapéuticas que la vía oral <sup>(44)</sup>. Sin embargo, esta vía consigue niveles sanguíneos de THC más bajos en comparación con la vía inhalada. Aunque se emplean dosis iguales en estas dos vías de administración (inhalada y oromucosal), los efectos son menos intensos en la vía oromucosal ya que la biodisponibilidad es menor <sup>(47)</sup>. Por lo que es necesario realizar más estudios para explorar completamente el potencial del spray de THC/CBD en enfermos con dolor neuropático <sup>(35)</sup>.

El estudio de Xu et al. <sup>(31)</sup> observó que el CBD tópico logró disminuir la intensidad del dolor. El tratamiento fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos. En cuanto a la biodisponibilidad y farmacocinética del CBD administrado por vía tópica, es poco estudiada y existe poca información sobre el tema <sup>(31)</sup>. No se han realizado estudios controlados sobre la distribución y biodisponibilidad de esta vía. La poca investigación preclínica disponible se ha llevado a cabo con parches dérmicos y sugiere que la absorción es lenta, duradera (pico máximo en plasma a la hora y media aproximadamente, sostenido hasta 48 horas) y no es demasiado alta. Debido a la falta de ensayos clínicos, no se puede recomendar con seguridad ya que esta ruta de administración está por explorar pero podría resultar muy interesante para el tratamiento de dolor o inflamaciones localizadas <sup>(47)</sup>.

La siguiente tabla (Tabla 6) resume las ventajas e inconvenientes de cada una de las vías de administración mencionadas anteriormente <sup>(47)</sup>:

Tabla 6. Ventajas e inconvenientes de las diferentes vías de administración <sup>(47)</sup>

Vía de administración	Método de administración	Ventajas	Inconvenientes
INHALACIÓN (vaporizado o fumado )	Cigarrillos, vaporizador.	Efecto rápido y elevada biodisponibilidad.	Efecto poco duradero, dosificación poco consistente.
ORAL	Solución oral y cápsulas.	Efecto prolongado.	Efecto lento, baja biodisponibilidad.
OROMUCOSAL	Spray oromucosal	Mayor absorción en comparación con la vía oral.	Menor efecto y biodisponibilidad en comparación con la vía inhalada.
TÓPICA	Crema	Efecto prolongado, efecto localizado, no psicoactividad.	Efecto lento, poca penetrabilidad

Para futuras investigaciones, sería relevante explorar los beneficios de los distintos métodos de administración.

Acerca de la vía inhalatoria, el cannabis fumado podría considerarse como un método eficiente pero esta forma de administración provoca la inhalación de compuestos carcinogénicos derivados de la combustión de los cannabinoides por lo que puede poner en peligro la salud de los pacientes <sup>(42)</sup>.

Como hemos mencionado anteriormente, estos efectos adversos se podrían evitar utilizando el cannabis vaporizado. Sin embargo, la vaporización de los cannabinoides también tiene sus inconvenientes a pesar de su utilidad para determinados pacientes o situaciones. Por ejemplo, la cantidad de cannabinoides que se incorporan al organismo es muy variable y depende de parámetros como la cantidad y tipo de producto cannábico colocado en el aparato, la temperatura y la duración de la vaporización así como la duración y la eficacia de cada inhalación. Además, los efectos no se prolongan en el tiempo, ya que los cambios en los niveles plasmáticos son muy rápidos, tanto en la subida como en la bajada <sup>(47)</sup>.

Así pues, la inhalación podría ser una vía de administración interesante frente a episodios agudos que necesitan un alivio inmediato, pero no constituyen la mejor opción para tratamientos crónicos, en los que se buscan niveles elevados de cannabinoides durante periodos prolongados de tiempo y consistencia en la dosificación <sup>(47)</sup>. También sería recomendable estudiar si el uso a largo plazo de la vaporización o inhalación de THC podría incrementar el riesgo de aparición de secuelas pulmonares <sup>(48)</sup>.

En cuanto a las preparaciones farmacológicas orales y oro-mucosales, aunque evitan los efectos dañinos sobre el sistema respiratorio, no parecen ofrecer una reducción tan significativa del dolor según los estudios analizados <sup>(47)</sup>.

Otro aspecto importante a considerar sería la manifestación de efectos psicoactivos. El principal responsable de estos efectos es el THC, que al activar los receptores CB1 en el sistema nervioso central, genera euforia, psicosis, comportamientos depresivos y problemas de memoria a largo plazo. El THC tiene la capacidad de activar el sistema de recompensa, lo que lo hace potencialmente adictivo, y su consumo prolongado puede llevar a desarrollar tolerancia y dependencia. Sin embargo, el síndrome de abstinencia asociado no es tan intenso en comparación con otras sustancias adictivas <sup>(49-51)</sup>.



Una estrategia interesante para evitar estos efectos indeseables sería el empleo de cannabinoides no psicoactivos, tal como el CBD ya que son agonistas específicos de los receptores CB2. Es especialmente valioso desde el punto de vista farmacológico debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, neuroprotectoras y ansiolíticas y se podría utilizar tanto solo como en combinación con el THC <sup>(52)</sup>.

Por ejemplo, Sativex <sup>®</sup>, el spray bucal que se administra por vía oromucosal, combina los dos compuestos cannabinólicos, THC y CBD. En diversos estudios, se ha sugerido que la presencia de CBD disminuye los efectos psicoactivos del THC y así en diversos ensayos, se puede apreciar cómo los pacientes prefieren formas más suaves con la presencia de CBD <sup>(53)</sup>. Podrían haber diversas explicaciones para este hecho, una de las razones que aparecen en algunos artículos es la capacidad del CBD de bloquear el metabolismo del THC a 11 -hidroxi-THC el cuál es más psicoactivo y causante en mayor medida de disforia que el propio THC <sup>(54)</sup>.

Por otro lado, el empleo de los cannabinoides sintéticos tiene un inconveniente importante, ya que se pierden las interacciones beneficiosas que ocurren entre los diversos componentes naturales presentes en la planta de cannabis, lo que impide lograr un efecto farmacológico similar al que tiene el CBD sobre THC <sup>(55)</sup>.

Por último, respecto a la vía de administración por vía tópica, los resultados obtenidos en el ensayo Xu et al. <sup>(31)</sup> se deberían tomar con prudencia ya que se ha podido recuperar un solo artículo sobre el tema por lo que, sería necesario realizar más estudios para profundizar en esta línea de investigación.

Por todo lo anteriormente expuesto, sería interesante estudiar las diferentes vías de administración de los cannabinoides así como su eficacia para conseguir obtener más evidencia clínica sobre la relación que hay entre su mecanismo de acción y la dosis óptima a emplear. Hay que resaltar que la influencia de la dosis y la eficacia de los diferentes cannabinoides depende de los diferentes tipos de dolor neuropático <sup>(38-40)</sup>.

La guía clínica, de la Sociedad Canadiense del Dolor, considera la terapia basada en cannabinoides como una opción de tratamiento de tercera línea para el dolor neuropático; principalmente como analgésicos adyuvantes para condiciones de dolor refractarias a los medicamentos estándar. Esto refleja un cambio en la percepción y el uso de cannabinoides en el manejo del dolor neuropático y resalta su consideración como opciones de tratamiento más relevantes y potencialmente útiles en ciertos casos clínicos específicos. No obstante, cabe destacar que la investigación y la comprensión de los efectos y riesgos de los cannabinoides en el manejo del dolor continúan evolucionando, y

es esencial que los profesionales médicos los utilicen de manera informada y responsable en la práctica clínica<sup>(56)</sup>.

### **Limitaciones**

El número de ensayos incluidos en esta revisión es reducido, principalmente debido a la escasez de ensayos de alta calidad publicados hasta la fecha. Es importante mencionar que el interés en este tema ha aumentado significativamente en la comunidad científica en los últimos años.

La evidencia sobre la eficacia en estas afecciones es heterogénea con respecto a las conclusiones y calidad de los estudios recopilados. La mayoría de los resultados fueron tratados por los autores con prudencia.

También algunos ensayos no tuvieron un grupo control, aleatorizados y sin doble enmascaramiento. La mayoría de estudios tenían pequeños tamaños muestrales y muchos pacientes abandonan antes de finalizar el ensayo. Por otra parte, los estudios tienen una corta duración y pueden presentar sesgos en los métodos de evaluación.

### **CONCLUSIÓN**

Con todo lo anteriormente expuesto, los cannabinoides parecen ser candidatos perfectos para mejorar el dolor neuropático. La forma de administración inhalada del THC frente a otra vía de administración, podría ser eficaz en la reducción significativa del dolor neuropático, aunque resulta difícil concretar la dosis óptima a emplear y podría ser un obstáculo a la hora de utilizarse en la práctica clínica.

Respecto a los cannabinoides orales, no mostraron eficacia significativa en la reducción del dolor neuropático. En cambio, el Sativex® empleado por vía oromucosal, podría evitar las desventajas de la vía de administración oral y reunir además las ventajas del cannabis inhalado así evitando esta vía de administración. En los ensayos clínicos analizados, la vía oromucosal consiguió aliviar el dolor en los pacientes con dolor central asociado a la esclerosis múltiple sin embargo no logró obtener resultados positivos en cuanto a la NPD. Teniendo en cuenta estos resultados, habría que desarrollar más estudios que se enfoquen concretamente en esta forma de administración ya que no podemos sacar una conclusión clara y determinante con los pocos estudios existentes.

Respecto a la vía de administración tópica, con un solo artículo seleccionado, resulta imprudente realizar cualquier tipo de conclusión.

La evidencia actual sobre el uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático es limitada, sin embargo, podría considerarse como terapia coadyuvante en

los tratamientos convencionales que no lograron disminuir el dolor. A medida que se realicen más estudios que respalden su eficacia y seguridad, sería posible que en el futuro se emplee como una opción de tratamiento coadyuvante de las establecidas en la práctica clínica.

Es importante seguir investigando para obtener una comprensión más completa de su papel en el manejo del dolor neuropático y asegurar un uso responsable y fundamentado en la evidencia.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1638–52.
2. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33:2058738419838383.
3. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204–5
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380–7.
6. Galuppo M, Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Use of natural compounds in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Molecules*. 2014;19(3):2877–95.
7. Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: Pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(1).
8. Hernández H, Aymeé B. Polineuropatía asociada a infección por VIH. Revisión del tema y presentación de un caso. *Acta neurol colomb*. 2015;299–309.

9. Casey SL, Mitchell VA, Sokolaj EE, Winters BL, Vaughan CW. Intrathecal actions of the cannabis constituents  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse neuropathic pain model. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8649.
10. Bagher AM. The endocannabinoid system as a therapeutic target in diabetic peripheral neuropathic pain: A review. *J Microsc Ultrastruct.* 2022;10(2):47–54.
11. Plancarte-Sánchez R, Mansilla-Olivares A, De Los Reyes-Pacheco VA, Meneses-González F. Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gac Med Mex.* 2019;155(3):307–18.
12. Rodríguez Carranza R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Ment (Mex).* 2012;35(3):247–56.
13. Narváz Quintero GO, Guerrero Fonseca CA. BASES MOLECULARES DE LA INMUNOTOXICOLOGÍA EXPERIMENTAL DE LA MARIHUANA. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2006;54(4):290–300.
14. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3).
15. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids.* 2006 Jan 1;1:10–4.
16. Durán Delmàs M, Capellà Hereu D. Uso terapéutico de los cannabinoides. *Adicciones.* 2004;16(2):143.
17. Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am J Pathol.* 2012;180(2):432–42.
18. Stone NL, England TJ, O'Sullivan SE. Protective effects of cannabidivarin and cannabigerol on cells of the blood-brain barrier under ischemic conditions. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2021;6(4):315–26.

19. Rodríguez C, Antonio P. Efectos centrales y periféricos de la administración crónica del agonista cannabinoide win 55,212-2, y su utilización en algunas alteraciones producidas por el cisplatino en rata. Universidad Rey Juan Carlos; 2010.
20. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*. 2019;365:l1141.
21. Martín Fontelles MI, Goicoechea García C. Role of cannabinoids in the management of neuropathic pain. *CNS Drugs*. 2008;22(8):645–53.
22. Eldridge SM, Chan CL, Campbell MJ, Bond CM, Hopewell S, Thabane L, et al. CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *BMJ*. 24 de octubre de 2016;355:i5239.
23. Urrútia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 9 de octubre de 2010;135(11):507-11.
24. Eibach L, Scheffel S, Cardebring M, Lettau M, Özgür Celik M, Morguet A, et al. Cannabidivarin for HIV-Associated Neuropathic Pain: A Randomized, Blinded, Controlled Clinical Trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020 Sep 6;109(4):1055–62.
25. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Aug 6;34(3):672–80.
26. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007 Feb 12;68(7):515–21.
27. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2015;16(7):616–27.

28. Hoggart B, Ratcliffe S, Ehler E, Simpson KH, Hovorka J, Lejčko J, et al. A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain. *Journal of Neurology*. 2014 Sep 30;262(1):27–40.
29. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012 Oct;153(10):2073–82.
30. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial of Cannabis-Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy: Depression is a major confounding factor. *Diabetes Care*. 2009 Oct 6;33(1):128–30.
31. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2020 Apr 29;21(5):390–402.
32. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler E, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *European Neurology*. 2017;78(5-6):320–9.
33. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 2004 Jul 16;329(7460):253.
34. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Sep 26;65(6):812–9.
35. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of

- central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2012 Nov 21;260(4):984–97.
36. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010 Oct 5;182(14):E694-701.
37. Wilsey B, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain*. 2008; 9(6):506–21.
38. Quilici S, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol*. 2009; 9:6.
39. Lesser H, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004; 63(11):2104–10.
40. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008; 31(7):1448–54.
41. Rodríguez de Fonseca F, Gorriti MA, Fernández-Ruiz JJ, Palomo T, Ramos JA. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav*. 1994;47(1):33–40.
42. Van De Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, Van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(4):860–9.
43. Delmàs MD, Hereu DC. Uso terapéutico de los cannabinoides. *Adicciones*. 2004 Jun 15;16(2):143–52.
44. Avello L M, Pastene N E, Fernández R P, Córdova M P. Therapeutic potential of *Cannabis sativa*. *Rev Med Chil*. 2017;145(3):360–7.

45. Ohlsson A, Lindgren JE, Wahlen A, Agurell S, Hollister LE, Gillespie HK. Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28(3):409–16.
46. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 “N of 1” studies. *Anaesthesia.* 2004;59(5):440–52.
47. Canada H, cartographer Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. Information for Health Care Professionals. Canada 2013.
48. Wilsey B, Marcotte TD, Deutsch R, Zhao H, Prasad H, Phan A. An exploratory human laboratory experiment evaluating vaporized cannabis in the treatment of neuropathic pain from spinal cord injury and disease. *J Pain.* 2016;17(9):982–1000.
49. Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido AM, Torres-Suárez AI. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *An Real Acad Nac Farm.* 2014;80(3):555–77.
50. Danovitch I, Gorelick DA. State of the art treatments for cannabis dependence. *Psychiatr Clin North Am.* 2012;35(2):309–26.
51. Szulakowska A, Milnerowicz H. Cannabis sativa in the Light of Scientific Research. *Adv Clin Exp Med.* 2007;16(6):807–15.
52. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: Their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1691428.
53. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76(3):245–50.



54. British Medical Association. Therapeutic uses of cannabis. 1st Edition. London, England: CRC Press; 2019.
55. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012182.
56. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.* 2014;19(6):328–35.



## INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 30/07/2023

Nombre del tutor/a	Jose Antonio Pico Monllor
Nombre del alumno/a	Rym Feryal Amara Hadj Messaoud
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Posibles aspectos terapéuticos de los cannabinoides en el dolor neuropático: Revisión de alcance.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	230725034627
Código de autorización COIR	<b>TFG.GFA.JAPM.RFAHM.230725</b>
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Posibles aspectos terapéuticos de los cannabinoides en el dolor neuropático: Revisión de alcance.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

